

Sorveglianza post-polipectomia: le nuove linee guida europee

■ La sorveglianza post-polipectomia è stata recentemente affrontata dalle nuove linee guida europee. Tali linee guida modificano sostanzialmente il precedente approccio basato sulle raccomandazioni americane in questo campo, soprattutto in relazione al follow-up dei pazienti con adenomi a basso rischio e quelli con polipi multipli. Inoltre, si evince chiaramente quando gli esami devono essere ripetuti o interrotti dopo una sequenza di esami negativi. La presente revisione affronta anche la sorveglianza necessaria dopo la rimozione di polipi iperplastici o maligni.

— Roberto Lorenzetti
— Marco Ferrara

— Gastroenterologia
Ospedale Nuovo Regina
Margherita di Roma

— Gastroenterologia
Ospedale Fatebenefratelli
di Roma

Introduzione

L'adenoma è il precursore della maggioranza dei cancri coloretali ed è la lesione più frequentemente evidenziata in corso di colonscopia effettuata sia come test di screening sia dopo un test fecale positivo (1). Dopo l'iniziale identificazione e la conseguente asportazione degli adenomi il rischio successivo di sviluppare cancro coloretale, sebbene ridotto sensibilmente, non viene azzerato. Infatti nel 33-50% dei soggetti verranno identificati ulteriori adenomi entro 3 anni e nello 0.3-0.9% verranno identificati cancri entro 5 anni (2). Questi dati sottolineano il ruolo cruciale della sorveglianza post-polipectomia che, consentendo l'identificazione e l'asportazione di nuovi adenomi e di quelli *mised* dalla colonscopia di base, concorre in maniera determinante alla riduzione di incidenza e mortalità per cancro coloretale. Tuttavia, affinché un programma di sorveglianza risulti costo/efficace bisogna tenere conto di alcuni aspetti fondamentali. Il potenziale di malignità di un adenoma, vale a dire la

probabilità che esso presenti uno o più focolai di cancro invasivo o che progredisca verso la malignità se non rimosso, differisce a seconda del numero, delle sue dimensioni e del tipo istologico.

Molti degli adenomi e dei cancri identificati nel corso della sorveglianza rappresentano lesioni *mised* dalla colonscopia di base. Inoltre, dati recenti, che dimostrano come non tutti i cancri, in particolare quelli del colon destro, vengano prevenuti dalla colonscopia (3), pongono l'attenzione sulla necessità di una elevata qualità dell'indagine (4).

La colonscopia, con o senza asportazione di una lesione, è una procedura invasiva che comporta un piccolo, ma non insignificante, rischio di complicanze maggiori come perforazione (2% e 0.06% senza polipectomia) o emorragia post-polipectomia (0.2-2.7% a seconda delle dimensioni della lesione). Inoltre, la sorveglianza implica un consistente carico di lavoro e di costi per i centri di endoscopia.

Da queste considerazioni si evince che la sorveglianza deve essere effettuata in maniera mirata nei casi in cui

si ha la maggiore probabilità di ottenere un beneficio, a intervalli che consentano di ottimizzare l'impiego delle risorse ed utilizzando un mezzo, la colonscopia, di elevata qualità.

Per cercare di soddisfare al meglio queste esigenze sono state preparate delle linee guida approvate recentemente dal Parlamento Europeo. A causa dell'impatto che tali linee guida avranno sulla sorveglianza dei pazienti sottoposti a polipectomia nel nostro paese, le discuteremo ampiamente.

Fattori di rischio per neoplasie avanzate dopo asportazione di adenomi

1. Qualità della colonscopia e della polipectomia.

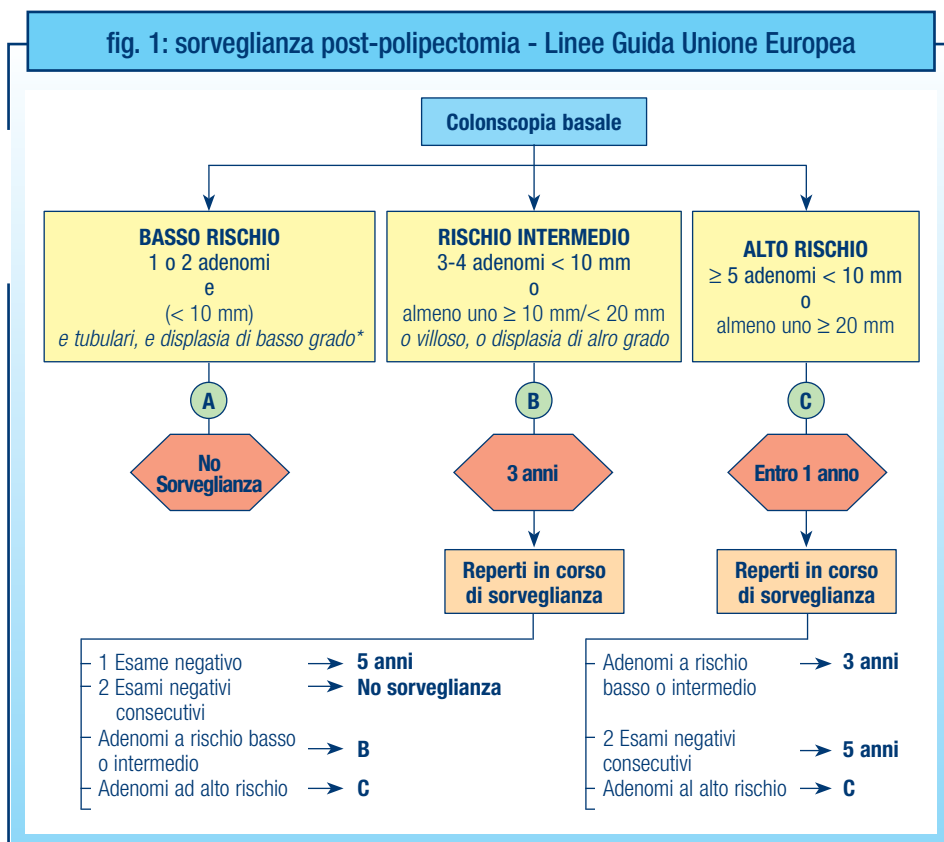
L'efficacia e la sicurezza della colonscopia nel ridurre il rischio di cancro coloretale dipende da una accurata identificazione e rimozione degli adenomi alla colonscopia di base; in caso contrario il grado di rischio verrà sottostimato (III - A). La colonscopia, anche se completa, non presenta una sensibilità del 100%. La *miss rate* per adenomi < 10mm varia dal 25 al 50% e, cosa più preoccupante, è stato osservato di recente che fino al 6% degli adenomi ≥ 10 mm e circa il 4% dei cancri non viene identificato dalla colonscopia (6), in particolare se non viene utilizzata una tecnica adeguata (4). Le linee guida, pertanto, raccomandano che l'esame, effettuato soltanto in presenza di una adeguata preparazione intestinale (VI - A), sia completo fino al cieco e sufficientemente lento ed accurato durante la fase di uscita dell'endoscopio (I - A). In caso di colonscopia incompleta è necessario, se possibile, ripetere l'indagine o completare lo studio del colon mediante tecniche alternative, in particolare nei soggetti ad alto rischio (VI - B). L'asportazione incompleta di adenomi sessili a larga base o di ampie lesioni piatte presenta un elevato rischio di cancro. Infatti

almeno il 25% di tutti i cancri diagnosticati entro 3 anni da una colonscopia completa si sviluppa nella sede della precedente asportazione (7). Pertanto le linee guida raccomandano, in caso di polipectomia *piecemeal*, di ricontrrollare la sede di sezione dopo 2-3 mesi, di trattare l'eventuale tessuto residuo e di verificarne la radicalità a distanza di altri 3 mesi. In presenza di lesioni residue ampie, raccomandano di prendere in considerazione la resezione chirurgica o, in alternativa, l'invio presso centri con esperienza in polipectomie avanzate (VI - B).

2. Caratteristiche degli adenomi. La molteplicità degli adenomi è il più consistente fattore predittivo di neoplasia avanzata in corso di follow-up. Questo potrebbe essere dovuto ad una più elevata *miss rate* combinata ad una maggiore probabilità di tali adenomi di essere più avanzati (2). Meno consistente è l'evidenza sul valore predittivo di neoplasia avanzata delle dimensioni dell'adenoma. Una possibile spiegazione potrebbe essere data da una attenuazione del rischio conseguente alla più stretta sorveglianza che viene raccomandata in caso di adenomi ≥ 10 mm. La presenza della componente villosa appare come un fattore predittivo inconsistente. La stretta correlazione tra dimensioni e tipo istologico rende difficile separare l'effetto dei due fattori (8) ed esiste un'ampia variabilità inter-osservatore che ne condiziona negativamente la adeguata classi-

Roberto Lorenzetti et al > Sorveglianza post-polipectomia: le nuove linee guida europee

fig. 1: sorveglianza post-polipectomia - Linee Guida Unione Europea



ficazione. L'evidenza disponibile suggerisce che la presenza di displasia di alto grado possa non essere un fattore predittivo indipendente tanto che quando è presente in adenomi piccoli non modifica il rischio di sviluppare neoplasia avanzate nel corso del follow-up (2). Tuttavia, questa osservazione va presa con cautela per la bassa prevalenza di displasia di alto grado in adenomi < 10 mm (1%) che potrebbe determinare una bassa potenza statistica di campioni troppo esigui. Pertanto le linee guida raccomandano di decidere individualmente se sottoporre a sorveglianza soggetti con adenomi < 10 mm che presentano displasia di alto grado (III - C). Sebbene diversi studi abbiano dimostrato che il riscontro di adenomi nel colon destro aumenti significativamente il rischio di sviluppare successivamente neoplasia avanzata non è ancora chiaro se queste evidenze possano influire sulle linee guida.

3. Caratteristiche del paziente. Sebbene l'età elevata si associa ad un aumentato rischio di neoplasia avanzata essa non è un indicazione ad effettuare una sorveglianza più stretta. Inoltre, con l'aumentare dell'età aumentano i rischi della colonscopia e la probabilità che essa risulti incompleta. Non esistono al momento evidenze consistenti che suggeriscano raccomandazioni differenti per pazienti con anamnesi familiare di cancro coloretale a meno che non si sospetti una sindrome familiare ereditaria (III - B).

Stratificazione del rischio

Le linee guida attualmente utilizzate nelle strategie di sorveglianza post-polipectomia poggiano sostanzialmente su una stratificazione del rischio di sviluppare adenomi *advanced* e/o cancro a seconda dei reperti della colonscopia di base e prevedono una suddivisione dei casi in basso, medio ed alto rischio in base alla quale vengono raccomandati gli intervalli dei controlli successivi.

- 1. Basso rischio.** Pazienti con uno o due adenomi < 10 mm (tubulari e con displasia di basso grado)
- 2. Rischio intermedio.** Pazienti con tre o quattro adenomi o almeno un adenoma \geq 10 mm e < 20 mm (o polipi < 10 mm con componente villosa o displasia di alto grado)
- 3. Alto rischio.** Pazienti con 5 o più adenomi o un adenoma \geq 20 mm

Utilizzare questa stratificazione del rischio per stabilire gli intervalli tra un esame di sorveglianza e l'altro teoricamente consente di ridurre il numero di procedure non necessarie e quindi i carichi di lavoro ed i costi

nonché il numero di complicanze, garantendo nello stesso tempo la maggiore protezione per i soggetti a più alto rischio.

Gruppi di rischio ed intervalli della sorveglianza

1. Gruppo a basso rischio. Esiste un generale accordo sul fatto che dopo l'asportazione di 1 o 2 polipi il rischio di sviluppare successivamente adenomi *advanced* è molto basso. In particolare in un recente studio (7) è stato dimostrato che il rischio cumulativo di evidenziare neoplasia avanzata nell'arco di 5 anni in soggetti con 1 o 2 adenomi tubulari non è significativamente differente da quello dei soggetti in cui non è stato evidenziato alcun adenoma alla colonscopia di base. In questo gruppo, poichè i benefici attesi sono bassi e la sorveglianza probabilmente non è costo/efficace, le linee guida europee non raccomandano la sorveglianza, consigliando di ritornare allo screening (III - A). Alcuni programmi, tuttavia, preferiscono inserire gli adenomi \leq 10 mm con componente villosa o displasia di alto grado nel gruppo di rischio intermedio ma l'evidenza disponibile è limitata e inconsistente (III - C).

2. Gruppo a rischio intermedio. È stato dimostrato che i pazienti con 3 o più adenomi o con un adenoma \geq 10 mm sono un gruppo a più alto rischio di sviluppare successivamente adenomi *advanced* e cancro. In particolare sulla base di una recente analisi pooled di 8 studi americani il rischio di questo gruppo appare raddoppiato (2). Le linee guida europee ritengono, quindi, necessaria la sorveglianza post-polipectomia (III - A). In base ai risultati del US National Polyp Study viene raccomandato un intervallo di 3 anni per la prima colonscopia di sorveglianza (II - A).

3. Gruppo ad alto rischio. Recenti studi hanno riportato che i pazienti con 5 o più adenomi o con un adenoma \geq 20 mm rimangono ad alto rischio di sviluppare neoplasia avanzata nonostante la sorveglianza a 3 anni. In particolare in presenza di 5 o più adenomi il rischio aumenta di 4 volte, mentre in presenza di un adenoma \geq 20 mm il rischio aumenta di 3 volte (2). L'incompleta asportazione o la mancata identificazione di lesioni può spiegare questa elevata *detection rate* di neoplasia avanzata (7). Pertanto, sebbene l'evidenza non sia del tutto consistente, le linee guida europee raccomandano una colonscopia di controllo a 1 anno (III - B).

Proseguimento della sorveglianza post-polipectomia

I pazienti con basso rischio non hanno bisogno di sorveglianza e devono ritornare al programma di screening (per es. sangue occulto o colonscopia). Allo stato attuale nessuno studio ha fornito evidenze consistenti sul grado di protezione garantito da un singolo esame negativo in corso di sorveglianza in pazienti con rischio intermedio o alto. Pertanto, bisogna assumere che questi gruppi di pazienti restino a rischio aumentato nonostante un singolo esame negativo in corso di follow-up. Soltanto dopo due esami negativi consecutivi è possibile assumere che il rischio sia effettivamente ridotto. Nonostante la limitatezza delle evidenze disponibili, le linee guida europee raccomandano, nel gruppo di rischio intermedio, una nuova colonscopia a 5 anni dopo il primo esame negativo (V - C) e l'interruzione della sorveglianza in caso di secondo esame negativo (VI - C). Nel gruppo ad alto rischio dopo il primo esame negativo, o in presenza di adenomi a basso o a rischio intermedio, viene raccomandata una nuova colonscopia dopo 3 anni ed in caso di 2 esami negativi consecutivi un controllo ulteriore a 5 anni (V - C).

Interruzione della sorveglianza post-polipectomia

La decisione di effettuare ciascuna colonscopia di sorveglianza deve essere condizionata non solo dalle caratteristiche dell'adenoma ma anche dall'età, dal consenso del singolo paziente e soprattutto dalla presenza di eventuali co-morbidità significative e quindi le condizioni del paziente devono sempre essere valutate prima di effettuarla (VI - A).

Il cut-off di età per interrompere la sorveglianza è generalmente stabilito nei 75 anni ma anche questo dipende dalla volontà del paziente, dalla presenza di co-morbidità e dal profilo di rischio (VI - A).

Dopo l'interruzione della sorveglianza i soggetti devono tornare ai programmi di screening della popolazione generale (VI - C).

Insorgenza di nuovi sintomi in corso di sorveglianza post-polipectomia

La comparsa di nuovi sintomi va sempre monitorizzata in corso di sorveglianza in quanto l'effettuazione di una colonscopia recente riduce fortemente il rischio di neoplasia avanzata ma non lo esclude completamente (3) (III - A).

Ruolo del sangue occulto fecale in corso di sorveglianza post-polipectomia

Le linee guida europee raccomandano di interrompere la ricerca di sangue occulto fecale nei soggetti sottoposti a sorveglianza in quanto il beneficio atteso è troppo esiguo (VI - C).

Sorveglianza dopo asportazione di lesioni di altro tipo

Cancro pT1. I cancri pT1 sono lesioni ad alto rischio e, una volta asportati, viene raccomandata una sorveglianza analoga a quella dei gruppi ad alto rischio (III - B).

Adenoma serrato. Gli adenomi serrati devono essere sottoposti a programmi di sorveglianza analoghi a qualsiasi altro adenoma; non esistono evidenze che suggeriscano intervalli differenti (VI - C).

Polipo iperplastico. Non esistono evidenze che dimostrino un aumentato rischio di cancro per i polipi iperplastici < 10 mm dei tratti colici distali; pertanto, dopo l'asportazione non è necessaria la sorveglianza (III - A). La presenza di uno o più polipi iperplastici ≥ 10 mm o di lesioni serrate non-neoplastiche in qualsiasi tratto colico, o la presenza di multipli lesioni di questo tipo < 10 mm nel colon prossimale può implicare un rischio aumentato (9,10); tuttavia non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare intervalli di sorveglianza specifici (VI - B).

Le "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis" sono scaricabili integralmente e gratuitamente al seguente link:

http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/diseases/cancer/index_en.htm#fragment3

Corrispondenza

Roberto Lorenzetti
 Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
 Ospedale Nuovo Regina Margherita
 Via Morosini, 30 - 00153 Roma
 Tel. + 39 06 58446541
 Fax + 39 06 58446533
 e-mail: rllorenzetti2004@yahoo.it

Bibliografia

- Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, Kikendall JW, Kim HM, Weiss DG, Emory T, Schatzkin A & Lieberman D. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005;352:2061-68.
- Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS & Greenberg ER. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009;136:832-41.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urrbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
- Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Littin S, Lieberman DA, Wayne JD, Church J, Marshall JB & Riddell RH. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296-1308.
- Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmang C, Thorson AG & Winawer SJ. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167.
- Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustiere C, Grimaud JC, Barthelemy C, See J, Serraj I, D'halluin PN, Branger B & Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008;40:284-290.
- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R & Robertson D. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;133:1077-85.
- Lieberman DA, Moravec M, Holub J, Michaels L & Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008;135:1100-1105.
- Li D, Jin C, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiale TF & Terdiman JP. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:695-702.
- Schreiner MA, Weiss DG & Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010;139:1497-1502.